

ALTERAÇÕES CELULARES NO ENVELHECIMENTO HUMANO

Fabiola Jardim Barbon

Mestranda Prótese Dentária, Universidade Federal de Pelotas (UFPEL),
Pelotas, RS, Brasil

Paula Wiethölter

Professora Faculdade Especializada na área de Saúde
do Rio Grande do Sul (FASURGS), Passo Fundo, RS, Brasil

Ricardo Antunes Flores

Professor Faculdade Especializada na área de Saúde
do Rio Grande do Sul (FASURGS), Passo Fundo, RS, Brasil

RESUMO

Introdução: O envelhecimento é um processo natural dos seres vivos. Nos seres humanos, o envelhecimento passou a apresentar novas características, uma vez que a expectativa de vida aumentou consideravelmente nas últimas décadas. Estas novas características envolvem mudanças celulares e fisiológicas que não eram representativas enquanto os seres humanos não atingiam a idade em que elas se apresentam. Estas mudanças celulares são reflexos das enfermidades, estilos de vida, vícios, gênero, cultura, educação e condição socioeconômica. **Objetivo:** Analisar as principais alterações celulares que podem estar associadas, direta ou indiretamente, ao envelhecimento humano. **Metodologia:** Neste trabalho, foi realizada uma revisão de literatura com busca nas bases de dados, através de termos Mesh e Decs, sobre envelhecimento celular e envelhecimento humano. **Resultados e Conclusão:** Foi observado que o consumo de álcool e cigarro está entre os principais fatores que favorecem o envelhecimento precoce, provocando um desgaste celular com danos irreversíveis. Entre as principais alterações celulares, destacam-se as mutações, a diminuição da capacidade de realizar reparo no DNA, a formação de organelas citoplasmáticas irregulares e as alterações nucleares, tais como a formação de micronúcleos. A partir da literatura revisada, observamos que a busca por explicações que auxiliem na compreensão biológica do processo de envelhecimento é intensa. Diversas alterações celulares já foram identificadas, porém ainda pouco conclusivas. Diversos fatores associados ao envelhecimento humano podem ser comuns a diversas doenças que, em muitos casos, podem levar a redução do período de vida dos indivíduos, um exemplo disso é o câncer. Sendo assim, entendemos que a compreensão biológica do envelhecimento humano poderá auxiliar significativamente na qualidade de vida dos seres humanos.

Palavras-chave: Envelhecimento, Senescência Celular, Alterações Celulares, Alterações Genéticas.

INTRODUÇÃO

Envelhecer é um processo natural de cada indivíduo, sendo que o envelhecimento é diferente de pessoa para pessoa, pois cada um envelhece

em ritmos variados e diferentes se comparado a mesma idade cronológica. Essas diferenças podem ser genéticas, fisiológicas, associadas a enfermidades, estilos de vida, gênero, cultura, educação e condição socioeconômica (1).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), os idosos nos países desenvolvidos são aqueles com idade igual ou superior a 65 anos. Em países em desenvolvimento são considerados idosos aqueles com idade igual ou superior a 60 anos (2). Em 2007 classificou-se o envelhecimento em dois grupos: idosos, que são aqueles entre 60 e 80 anos e longevos, aqueles com idade superior a 80 anos (3).

A população brasileira vive atualmente um dos mais agudos processos de envelhecimento. O principal motivo é o declínio das taxas de fecundidade associado ao aumento da expectativa de vida e, conseqüentemente, de idosos. Em 2050, estima-se que os idosos representem aproximadamente 14% da população brasileira (2).

Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (4), a esperança de vida ao nascer da população brasileira em 1991 era de 66 anos, e ao passar de quase uma década, essa estimativa aumentou para 68,6 anos. Em 2012, a esperança de vida ultrapassou os 78 anos.

A expectativa de vida dos idosos vem aumentando de ano para ano e a principal justificativa é o aumento no conhecimento sobre o processo de envelhecer. Esse estudo objetiva fazer uma revisão de literatura sobre as mudanças celulares que são causadas durante o envelhecimento.

METODOLOGIA

Foi realizado um estudo de revisão de literatura, no qual foram consultados artigos indexados nas bases de dados BIREME, Portal da CAPES, LILACS, Pubmed e SciELO, além de dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), partindo dos descritores que caracterizavam o tema como: envelhecimento. As buscas de referência foram realizadas de forma manual, entre os anos de 2000 à 2013 na língua inglesa e portuguesa. Foram incluídos os estudos que abordavam componentes celulares, ambientais e genéticos e suas influências no envelhecimento.

RESULTADOS

A grande maioria dos idosos é portador de uma doença crônica, mas nem todos ficam limitados com as suas enfermidades, e levam uma vida normal com uma expressa satisfação de viver.

Se o idoso possui uma ou mais doenças crônicas controladas, ele é considerado um idoso “saudável”, pois não possui incapacidade. As demais variáveis sobre saúde do idoso são mais complexas e dependem do indivíduo com o meio ambiente, que muda de cultura para cultura e de tempos em tempos (5).

O envelhecimento deve ser avaliado juntamente com o cotidiano do indivíduo, incluindo os seus hábitos, vícios, prática de exercícios físicos, entre outros. Na medida em que a qualidade de vida aumenta, também devem ser avaliados indicadores como condições de saúde, segurança, fatores intelectuais e sexuais, satisfação de vida e suporte social (6).

Sabe-se que ao longo da vida o organismo sofre diversas alterações, causadas por fatores intrínsecos e extrínsecos, que aceleram o processo de envelhecimento, o que gera diversas modificações fisiológicas irreversíveis e inevitáveis (7).

Observa-se a partir dos 30 anos de idade uma mudança na pele com o aparecimento de rugas finas e, com o passar dos anos, devido a exposição a radiação solar a pele torna-se mais seca, fina, amarelada e escamosa. Também podem ser observadas manchas senis na face e no pescoço (7).

O álcool e o cigarro aceleram o processo de envelhecimento, uma vez que eles diminuem a quantidade de antioxidantes e, desta forma, diminuem a capacidade de defesa do organismo contra os radicais livres. Além disso, a redução do calibre dos vasos sanguíneos, também prejudica a oxigenação e a nutrição celular (7).

Com o desgaste celular, o organismo perde a capacidade funcional de regeneração e de reparação e, com isso, fica mais disposto a modificações teciduais (7).

Para a redução do envelhecimento celular precoce decorrente aos hábitos e vícios, é necessário promoções de saúde, com estratégias que incluam políticas públicas saudáveis, envolvendo todas as faixas de vida, estimulando a rotinas saudáveis (6).

ALTERAÇÕES CELULARES

Naturalmente, as células senescentes diminuem a sua capacidade de captação nutricional, assim como no processo de reparo durante a replicação do DNA. As principais alterações celulares incluem núcleos irregulares, mitocôndrias pleomórficas, retículo endoplasmático reduzido e

aparelho de Golgi distorcido. Mutações pontuais podem ser reparadas pelo sistema de reparo da mitocôndria. Entretanto, se a mitocôndria apresentar danos significativos, a resposta é retrógrada para o núcleo, induzindo a expressão de genes adicionais que podem recuperar as funções perdidas. Esse resgate pode ocorrer por meio da substituição da oxidase lesada por uma oxidase alternativa na cadeia respiratória ou ainda por uma mudança geral no metabolismo. Em alguns casos essa substituição não acontece e a lesão induz a uma apoptose através da abertura do poro de permeabilidade transitória na membrana mitocondrial, permitindo a passagem do citocromo C e de outras proteínas (8).

Atualmente o envelhecimento é visto como um fenômeno multifatorial e os fatores fundamentais são de origem genética e ambiental. Os mecanismos genéticos são modulados através da manutenção da reparação celular, pois há acúmulo de mutações combinadas com fatores genéticos e ambientais, como a expressão de genes específicos do envelhecimento, que são relacionados com a idade e formam os fenótipos individuais para o envelhecimento (8). Esses genes responsáveis pelo envelhecimento são conhecidos como gerontogenes (9).

A existência de um único gene responsável pelo fenômeno do envelhecimento em humanos parece pouco provável, apesar de já terem sido feitas algumas identificações de genes em doenças específicas em idades mais avançadas (9). Há alguns alelos específicos do gene da apolipoproteína que estão associados com a doença de Alzheimer (10). Há também variações nos alelos receptores da vitamina D, em que alguns alelos estão relacionados a maior susceptibilidade da osteoporose. Os polimorfismos genéticos do gene HLA estão associados a muitas doenças hereditárias e parecem contribuir com o processo de envelhecimento secundário (9).

Nos seres humanos as investigações sobre os gerontogenes tem permitido identificar genes responsáveis pelo desenvolvimento de doenças associadas a idade, mas não a genes específicos do fenômeno de envelhecimento como acontece, por exemplo, nas leveduras (9).

A existência de um tempo de vida finito nas células eucariotas normais pode depender também dos telômeros. Essas estruturas compreendem sequências de nucleótidos que protegem as extremidades dos cromossomos da sua degeneração e da sua fusão com outro cromossomo, pre-

venindo a instabilidade genômica (9). A replicação destas estruturas é realizada por uma enzima chamada telomerase. Na ausência da telomerase, uma enzima que adiciona repetições sucessivas de bases de DNA telomérico aos telômeros. Em cada duplicação celular a célula pode perder entre 50 e 201 pares de bases de DNA telomérico. O encurtamento dos telômeros ocorre porque a maioria das células somáticas normais não sintetiza a telomerase (9). Na medida em que as células chegam próximas à fase de senescência replicativa, a proteína p53 passa a ser sintetizada. Esta proteína é o produto de um gene supressor tumoral, que atua interrompendo as duas primeiras fases do ciclo celular, G1 e S. Essa proteína é particularmente importante no controle do ciclo celular, estando sua inativação ou mutação associada a um aumento da proliferação celular, que independe do comprimento dos telômeros (11).

Esses dados indicam que os telômeros podem não ser tão decisivos no envelhecimento. Eles podem ter uma função preponderante no envelhecimento tecidual, onde as células mantem a sua capacidade proliferativa ao longo da vida do indivíduo. Entretanto, a sua função torna-se restrita no caso de tecidos compostos por células permanentemente pós-mióticas, tais como os neurônios e os cardiomiócitos (10).

A presença de micronúcleos também pode estar associada ao envelhecimento. O micronúcleo consiste em uma porção citoplasmática de cromatina de forma redonda ou ovalada que se localiza perto do núcleo. A sua formação resulta de uma quebra na molécula de DNA dias ou semanas após a ação de carcinógenos, quando as células da camada basal estão em divisão. Eles são constituídos por fragmentos de cromátides, de cromossomos acêntricos ou de cromossomos aberrantes, que não foram incluídos no núcleo principal após a conclusão da mitose (12).

Além de associados à exposição a carcinógenos, os micronúcleos já foram observados em células de idosos não expostos, porém ainda não foi possível compreender completamente a sua relação com o envelhecimento, assim como não foi possível estabelecer as diferenças entre os idosos que apresentam micronúcleos daqueles que não os apresentam. Entretanto, sabe-se que podem estar presentes quando o envelhecimento é acelerado (13). Assim como podem indicar processos fisiológicos degenerativos na célula, como a apoptose e a necrose celular (3).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diversos fatores associados às alterações no metabolismo dos idosos já foram identificados pelos cientistas. Uma grande parte destas alterações pode ser controlada, representando uma das causas associadas ao aumento na expectativa de vida nas últimas décadas. Entretanto, ainda existem alguns processos celulares que não foram completamente elucidados. Identificá-los e compreender o seu funcionamento são fundamentais, pois provavelmente constituem os fatores decisivos na manutenção da integridade celular. O envelhecimento é um processo natural dos seres humanos, entretanto, diversos fatores associados podem ser comuns a diversas doenças que, em muitos casos, podem levar a redução do período de vida dos indivíduos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Souza FR, Schroeder PO, Liberali L. Obesidade e envelhecimento. *Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento*. 2007; 1(2): 24-35.
2. Danilow MZ et al. Perfil epidemiológico, socio-demográfico e psicossocial de idosos institucionalizados do Distrito Federal. *Ciências Saúde*. 2007; 18(1): 9-16.
3. Moreira LMA et al. Estudo sobre longevidade em Santa Inês, Bahia: aspectos demográficos, genéticos e sociais. *Ci med biol*. 2007; 6(3): 331-337.
4. IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br>>. Acesso em: dez 2015.
5. Ramos LR. Fatores determinantes do envelhecimento saudável em idosos residentes em centro urbano: Projeto Epidoso. *Cad Saúde Pública*. 2003; 19(3): 793-796.
6. Neman FA, Silva NH. O perfil de saúde dos indivíduos idosos residentes no município de Guarulhos. *Science in Health*. 2011; 2(2): 83-92.
7. Passos C et al. Efeitos do tabagismo no envelhecimento cutâneo. *UNIVALI*, 2009,1(1).
8. Silva MM, Silva VH. Envelhecimento: fator importante de risco para o câncer. *Arq Med ABC*. 2005; 30(1): 11-18.
9. Mota MP, Figueiredo PA, Duarte JA. Teorias biológicas do envelhecimento. *Revista Portuguesa de Ciências do Desporto*. 2004; 4(1): 81-110.
10. Lezza AM. et al. Mitochondrial DNA 4977 bp deletion and OH8Dg levels correlate in the brain of aged subjects but not alzheimer's disease patients. *FASEB J*. 1999; 13(13): 1083-1088.
11. Marx J. Chromosome ends catch fire. *Science*. 1994; 265(1): 1656-1658.
12. Setúbal AMG et al. Micronúcleo: um importante marcador biológico intermediário na prevenção do câncer bucal. *Rev Odonto Ciência- Fac.Odont/PUCRS*. 2005; 20(28).
13. Thomas P et al. Buccal micronucleus cytome assay. *Nat Protoc*. 2009; 4(6): 825-837.

Cellular changes in human aging

ABSTRACT

Introduction: Aging is a natural process of living beings. In humans, aging proceeded to introduce new features, since the life expectancy has increased considerably in recent decades. These new features involve cellular and physiological changes that were not representative while humans had not yet reached the age at which they appear. These cellular changes are reflective of diseases, lifestyles, addictions, gender, culture, education and socioeconomic status. **Objective:** Here we briefly review some of the major cellular changes that may be associated, directly or indirectly, to human aging. **Methodology:** This work was a literature review to search the databases through Mesh and Decs terms on cellular aging and human aging. **Results and Conclusion:** We observed that the consumption of alcohol and cigarettes is among the main factors favoring premature aging, causing irreversible damage to cell wear. Among the major cellular changes, highlight the mutations, decreased ability to perform DNA repair, formation of irregular cytoplasmic organelles and nuclear changes such as the formation of micronuclei. From the literature reviewed, we noted that the search for explanations that assist in the biological understanding of the aging process is intense. Several cellular changes have been identified, but still inconclusive. Several factors associated with human aging may be common to many different diseases that in many cases, can lead to reduction of the life span of individuals. An example of this is cancer. Thus, we believe that the biological understanding of human aging may assist significantly in the quality of life of human beings.

Keywords: Aging, Cellular Senescence, Cellular Changes, Genetic Changes.